



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Tasa de respuesta con quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga
metastásico tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional
Siglo XXI**

Tesis para obtener la especialidad en Oncología Médica

Presenta:

Dra. Alicia Gutiérrez Mata

Residente de último año de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22818 alitcia@hotmail.com

Asesor Clínico:

Dra. Ana Elena Martin Aguilar

Médico Adscrito a Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN S XXI
Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720
Tel. 56276900, ext. 22818 ana_em@hotmail.com



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| Contenido Temático | Pág. |
|---|-------------|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Antecedentes | 2 |
| a. Epidemiología | |
| b. Factores de riesgo | |
| c. Cuadro clínico | |
| d. Diagnóstico | |
| e. Clasificación de enfermedad invasiva y no músculo invasiva | |
| f. Tratamiento | |
| 3. Planteamiento del Problema | 8 |
| 4. Justificación | 8 |
| 5. Hipótesis | 9 |
| 6. Objetivos | 10 |
| a. Objetivo Primario | |
| b. Objetivos Secundario | |
| 7. Material y Métodos | 11 |
| a. Diseño | |
| b. Universo de Trabajo | |
| c. Criterios de Selección | |
| d. Definición de las Variables | |
| e. Análisis Estadístico | |
| 8. Consideraciones Éticas | 18 |
| 9. Recursos | 21 |
| a. Humanos | |
| b. Financieros | |
| 10. Cronograma de Actividades | 22 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 11. Resultados | 23 |
| a. Características de los Pacientes | |
| b. Grado histológico | |
| c. Sitios de enfermedad | |
| d. Tratamiento de primera línea | |
| e. Tasas de respuesta | |
| f. Supervivencia libre de progresión | |
| g. Toxicidad | |
| 12. Discusión | 31 |
| 13. Conclusiones | 32 |
| 14. Anexos | 33 |
| a. Anexo 1. TNM | |
| b. Anexo 2. Karnofsky | |
| c. Anexo 3. Grado de Toxicidad | |
| d. Anexo 4. RECIST 1.1 | |
| 15. Bibliografía | 38 |

Resumen:

El cáncer de vejiga se considera la novena causa mundial por cáncer, con una incidencia anual de 430,000 casos; en México, según el Globocan 2018, se reporta como el número 22 en frecuencia, con 2,042 casos y 1,105 muertes.

Del total de pacientes con cáncer de vejiga, sólo el 4% son diagnosticados con enfermedad metastásica y hasta el 50% de etapas clínicas tempranas presenta recurrencia, siendo en el 10 al 30% de los casos de manera local.

El tratamiento del cáncer de vejiga se establece de acuerdo a la invasión o no de la capa muscular. A partir de la etapa T2 se da tratamiento neoadyuvante, en los pacientes que no reciben neoadyuvancia, puede darse quimioterapia adyuvante y en la enfermedad metastásica se da tratamiento paliativo. En las 3 modalidades los esquemas son de terapia combinada generalmente basados en un agente platinado.

El cáncer de vejiga es uno de los tumores con baja incidencia que impide que los estudios reportados en la literatura tengan un número importante de pacientes que permitan dar números confiables a cerca de la respuesta a los tratamientos.

No contamos con información de la respuesta al tratamiento de nuestros pacientes tratados con enfermedad metastásica en el hospital, por lo cual este trabajo puede brindarnos datos útiles sobre la experiencia de un hospital de referencia.

El esquema que más utilizamos es Gemcitabine-Carboplatino en la enfermedad metastásica, debido a que es menos tóxico y su aplicación es más sencilla, pero desconocemos las tasas de respuesta, toxicidades y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes que tratamos.

El presente estudio es un análisis retrospectivo de pacientes con enfermedad metastásica o recurrente, para valorar las tasas de respuesta a tratamiento con quimioterapia de duplete con gemcitabine más agente platinado como cisplatino o carboplatino, con el objetivo de valorar la tasa de respuesta en la población mexicana.

Antecedentes

Epidemiología

El cáncer de vejiga es el 9no a nivel mundial, con una incidencia de 430,000 casos, siendo el 13vo en mortalidad anual. ⁽¹⁾

En México, carecemos de reportes acerca de la incidencia, diagnóstico y tratamiento del cáncer en general. De acuerdo con reportes en la literatura internacional, el cáncer de vejiga representa el 6to tumor más frecuente en Estados Unidos y con una edad media de presentación entre 65 y 70 años siendo más frecuente en hombres que en mujeres. ^(2,3)

Según la actualización más reciente de Globocan 2018, en México, la incidencia es de 2,042 nuevos casos al año, encontrándose en el número 22 de frecuencia. Representa el 1.13% de todos los tipos de cáncer, con 1,105 muertes anuales; la prevalencia es de 4.33 por cada 100,000 habitantes. ⁽⁴⁾

En un estudio epidemiológico realizado de 2008 a 2012 en el Hospital de Oncología de CMN SXXI se documentó que el cáncer de vejiga ocupó el lugar 12 en hombres y no se encontraba dentro de los 17 más frecuentes en mujeres. ⁽⁵⁾

Entre los factores de riesgo asociados a esta neoplasia se encuentran:

Tabaquismo: Es el factor más importante y se considera que es responsable de aproximadamente el 50% de los casos debido a los carcinógenos que contiene como aminas aromáticas y compuestos N-nitrosos, que producen daño al DNA con rompimiento de la doble cadena, modificación de bases y formación de aductos.

En un metaanálisis de 83 estudios, el riesgo relativo (RR) de fumadores para tener cáncer de vejiga fue de 3.47 y de exfumadores 2.04. El cese del tabaquismo disminuye el riesgo presentar cáncer de vejiga RR 1.44. ^(1,6)

Exposición ocupacional: A la exposición a carcinógenos se le atribuye del 5 al 6% del riesgo de presentar cáncer de vejiga, debido al contacto con sustancias como 2-naftilamina, 4-aminobifenilo, tolueno, 2-cloroanilina, hidrocarburos poliaromáticos,

percloroetileno. Los trabajadores expuestos a inhalantes tienen un RR 13.4, los trabajadores de metal RR 10.2 y trabajadores de tabaco RR 1.72. ⁽⁷⁾

Alcohol: Es un factor controversial, ya que la ingesta alta no aumenta riesgo de cáncer de vejiga, pero si existe la deficiencia de la enzima de alcohol deshidrogenasa, se forma el metabolito acetaldehído que si se considera como agente carcinogénico. ⁽⁸⁾

Arsénico: El arsénico en el agua potable, según un metaanálisis de 17 estudios, presenta un riesgo de 2.7 por cada 10 mcg/l y 5.8 por 140 mcg/l ingeridos.

Los metaanálisis sugieren que la exposición a 10 mcg/L de arsénico en el agua potable puede duplicar el riesgo de cáncer de vejiga o aumentarla en un 40%. ⁽⁹⁾

Presentación

La mayoría de los tumores de vejiga son carcinomas uroteliales; de los cuales el 75% son no músculo invasivos y 25% son músculo invasivos o debutan como enfermedad metastásica. El 50% de los tumores no músculo invasivos se presentan como de bajo grado, mientras que el 95% de los músculo invasivos o metastásicos suelen ser de alto grado. ⁽¹⁰⁾

Cuadro clínico y diagnóstico

La principal forma de presentación es la hematuria micro o macroscópica con valor predictivo positivo a 3 años de 7.4% en hombres y 3.4% en mujeres. ⁽¹¹⁾ Otros síntomas son aumento en frecuencia urinaria por síntomas irritativos o disminución de capacidad vesical. Con menor frecuencia puede presentarse con cuadros infecciosos, u obstrucción de vía urinaria superior. Habitualmente el dolor se presenta en etapas avanzadas por invasión a estructuras vecinas. ⁽¹²⁾

Para el diagnóstico, es de gran utilidad la cistoscopia ya que permite visualizar las características del tumor, distinguir entre lesiones, planas, sésiles o papilares. ⁽¹²⁾

Cuando se documenta una lesión sospechosa, debe realizarse una resección

transuretral de la vejiga (RTUV).⁽¹³⁾ El diagnóstico definitivo y la extensión estarán determinados por el reporte de patología.

El tratamiento va a estar normado por el resultado de patología tomado durante la biopsia y va a depender del tipo histológico y de si hay o no invasión muscular.⁽¹¹⁻¹³⁾

En cuanto a los estudios de imagen, la realización de los mismos está orientada a detectar el grado de invasión local, la presencia de ganglios y metástasis a distancia. La tomografía es el estudio más utilizado y puede ser útil para definir extensión extravesical; sin embargo, puede ser difícil distinguir adecuadamente los planos de infiltración y no se puede diferenciar entre inflamación e infiltración.

La resonancia magnética permite identificar mejor infiltración a tejidos blandos y grasa perivesical. También permite identificar mejor los ganglios.⁽¹⁴⁾

Los tumores uroteliales se dividen en no músculo invasores y músculo invasores. Los tumores que invaden la muscular propia se consideran músculo invasores. De acuerdo a clasificación de TNM corresponden a tumores T2; cuando hay extensión a tejido perivesical se consideran T3 y cuando hay afección a órganos vecinos (próstata, vesículas seminales, útero, vagina pared pélvica o pared abdominal) se consideran T4. (Anexo 1).

Tratamiento

Estará dirigido de acuerdo a la histología, grado y profundidad de invasión.

Enfermedad no músculo invasora:

El tratamiento de elección es la RTUV con resección completa, en pacientes de alto riesgo de recurrencia debe realizarse una segunda RTUV de 2 a 6 semanas después de la primera y se estima que hasta 75% de los pacientes tendrán enfermedad residual.

Los factores asociados con la recidiva y progresión son el estadio avanzado, alto grado histológico, tamaño tumoral, multifocalidad, alto número de recurrencias previas y presencia de carcinoma concomitante in situ. ⁽¹⁵⁾ Este último no será incluido en nuestro estudio, ya que el tratamiento es local, está dado por el urólogo y no se requiere de tratamiento sistémico a menos de que la enfermedad progrese.

Enfermedad músculo invasora

La cistectomía radical con linfadenectomía extendida es el tratamiento de elección y puede ser curativa.

Para el tratamiento sistémico, se divide a los pacientes en fit y no fit a platino, según los criterios de elegibilidad y riesgo de toxicidad de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE):

- ECOG 0 a 2 o Karnofsky 60 a 70%
- Depuración de creatinina <60 mL/min
- CTCAE v4 grado > 2 pérdida de audición
- CTCAE v4 grado >3 neuropatía periférica
- New York Heart Association Clase III ⁽¹⁶⁾

NEOADYUVANCIA:

Los estudios que fundamentan el tratamiento neoadyuvante son el SWOG8710/INT 0080, donde se trató a pacientes con tumores T2-4a para recibir 3 ciclos de M-VAC (Metotrexate, Vinblastina, Doxorrubicina y Cisplatino) seguido de cistectomía radical vs sólo cistectomía radical. Treinta y ocho por ciento de los pacientes con quimioterapia tuvo respuesta patológica completa y un aumento en la supervivencia global de 77 vs 46 meses. ⁽¹⁷⁾

Se realizó un estudio con M-VAC a dosis densas usando factor estimulante de colonias de granulocitos en enfermedad metastásica con tasas de respuesta completas mayores que con el esquema estándar, por lo cual se ha extrapolado a la neoadyuvancia. ⁽¹⁸⁾

El beneficio de la neoadyuvancia también fue establecido por un metaanálisis en el cual se encontró un incremento absoluto del 5% en la sobrevida a 5 años y un incremento absoluto de 9% en la sobrevida libre de progresión (SLP) a 5 años, comparado con la cistectomía sola. ⁽¹⁹⁾

ADYUVANCIA:

El objetivo de la adyuvancia es disminuir el riesgo de recurrencia y así incrementar la supervivencia global (SG).

Diversos esquemas de tratamiento adyuvante han sido evaluados con CAP (ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino), MVAC y MVEC (metotrexate, vinblastina, epirubicina y cisplatino) que demuestran mejoría en supervivencia.

Se han comparado estudios sobre vigilancia posterior a la cistectomía o administración de quimioterapia adyuvante con esquema MVAC o MVEC, mostrando una marcada diferencia en SLP de 43.7% vs 13% y SG de 26.9 vs 17.4%, a favor de la adyuvancia ⁽²⁰⁾.

En un metaanálisis de 6 estudios, se encontró la reducción de riesgo de mortalidad del 25% con tratamiento adyuvante; con ciertas limitaciones al momento del análisis, realizando un seguimiento e incluyendo 3 estudios más, con un total de 945 pacientes; donde se observó la reducción del riesgo de muerte en 23% con $p=0.49$, con beneficio en la SLP del 34%; los pacientes que presentaron mayor beneficio de la adyuvancia en supervivencia libre de enfermedad fueron aquellos con afectación ganglionar positiva.

El tratamiento adyuvante está indicado en pacientes con invasión linfovascular o márgenes positivos o etapas III o IV posterior a la realización de cistectomía en pacientes que no recibieron neoadyuvancia ^(21, 22).

Enfermedad metastásica o recurrente:

Aproximadamente 4% de los pacientes tienen enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y cerca de la mitad presentan recurrencia posterior a la realización de la cistectomía dependiendo de la etapa clínica del tumor y la afección ganglionar. La recurrencia local se presenta en el 10 a 30 % de los casos. Para la elección del tratamiento sistémico se divide a los pacientes en buen riesgo, que son los que tienen un buen estado funcional, no tienen enfermedad visceral o metástasis óseas y los niveles de fosfatasa alcalina o deshidrogenasa láctica son normales. Los de pobre riesgo cuentan con enfermedad visceral u ósea, mal estado funcional y es probable que tengan poca tolerancia a los tratamientos combinados. ⁽²³⁾

La quimioterapia de combinación basada en platino sigue siendo el tratamiento estándar de primera línea para la enfermedad metastásica. Los esquemas más utilizados son Gemcitabine/Cisplatino (GC) o Metotrexate, vinblastina, adriamicina y cisplatino (MVAC) al comparar ambos tratamientos en un estudio fase III se encontró que la SG a 5 años con GC fue de 13% vs 15.3% con MVAC, la SLP fue de 9.8% vs 11.3% respectivamente, pero la toxicidad fue mucho menor con GC y el número de muertes secundarias a toxicidad fue de 1% con GC vs 3% con MVAC. ⁽²⁴⁻²⁵⁾.

En pacientes con alteración de la función renal, con enfermedad metastásica, se puede utilizar de manera alterna el esquema de gemcitabine más carboplatino (GCBP) en lugar de cisplatino. La ventaja que ofrece el carboplatino es que se ajusta de acuerdo a la tasa del filtrado glomerular del paciente, disminuyendo así el riesgo de nefrotoxicidad. ⁽²⁶⁾

Planteamiento del problema:

El cáncer de vejiga es uno de los tumores con baja incidencia que impide que los estudios reportados en la literatura tengan un número importante de pacientes que permitan dar números confiables a cerca de la respuesta a los tratamientos.

No contamos con información a cerca de las respuestas al tratamiento de nuestros pacientes tratados con enfermedad metastásica en el hospital, por lo cual este trabajo puede brindarnos datos útiles sobre la experiencia de un hospital de referencia.

Justificación:

El cáncer vesical tiene una baja incidencia y la mayoría de los casos se presenta en etapas tempranas. En algunos estudios en los que se reportan los resultados de tratamientos con quimioterapia, se comenta que es difícil establecer las respuestas debido al bajo número de pacientes que se enrolan en los estudios internacionales. No hay estudios que hablen de la incidencia, ni prevalencia en México; tampoco se reporta evolución o respuestas a tratamiento, por lo cual este estudio nos permitirá contar con una estadística de los pacientes con enfermedad metastásica tratados en nuestro hospital el cual, por ser un centro de referencia, cuenta con un número importante de pacientes.

El esquema que más utilizamos es Gemcitabine-Carboplatino en la enfermedad metastásica, debido a que es menos tóxico y su aplicación es más sencilla, pero desconocemos las tasas de respuesta, toxicidades y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes que tratamos.

Hipótesis:

Al ser un estudio retrospectivo no requiere de hipótesis.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la tasa de respuesta de los pacientes con cáncer de vejiga metastásico tratados con quimioterapia en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVOS:

Primario: Obtener la tasa de respuesta en pacientes con cáncer de vejiga metastásico tratados con esquema gemcitabine y agente platinado con cisplatino o carboplatino, tratados en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Secundarios: Valorar el tiempo de sobrevida libre de progresión y toxicidades presentadas en los pacientes con enfermedad metastásica tratados con esquema de quimioterapia con gemcitabine y agente platinado con cisplatino o carboplatino en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos:

1. Diseño: Estudio observacional retrospectivo.

2. Universo de estudio: Se revisarán los expedientes clínicos, físicos y electrónicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga metastásico que han sido tratados con quimioterapia en el servicio de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero del 2014 a enero del 2019.

2.1. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de cáncer urotelial de vejiga con enfermedad metastásica.
- Pacientes que hayan tenido etapas tempranas y ahora presenten enfermedad metastásica recurrente.
- Edad mayor de 18 años.
- Pacientes obtenidos de la base de datos del Servicio de Oncología Médica de Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido de enero 2014 a enero 2019.
- Estado funcional o ECOG de 0 a 2.
- Contar con reporte de estudio histopatológico y estudios de imagen.
- Para análisis de toxicidad: Se incluirán a todos los pacientes con enfermedad metastásica que hayan recibido por lo menos un ciclo de tratamiento.

2.2. Criterios de exclusión:

- Histología diferente a carcinoma urotelial.
- Pacientes con enfermedad temprana sin metástasis.
- Pacientes con antecedentes de segundas neoplasias.
- Pacientes con mal estado funcional ECOG 3 o 4.

Variables:

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|---|---|--|---------------------------|
| EDAD | Tiempo de vida de una persona medida en años | Número de años de vida que el paciente refiere en valoración inicial de la Consulta Externa de Oncología Médica | Cuantitativa |
| GÉNERO | Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer. | Género del paciente | 1 Femenino 2 Masculino |
| ECOG | Escala de evaluación del estado funcional o desempeño de un paciente con cáncer | Número del estado funcional del paciente según escala del ECOG | 0 1 2 |
| ENFERMEDAD METASTÁSICA DE INICIO | Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició al momento del diagnóstico. | Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada durante el diagnóstico. | 1.- Si 2.- No |
| ENFERMEDAD RECURRENTE | Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició posterior a la resección del tumor primario y posterior a un periodo libre de enfermedad | Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada posterior a un periodo libre de enfermedad. | 1.- Si 2.-No |
| HIPERTENSION ARTERIAL SISTÉMICA | Enfermedad crónica caracterizada por incremento continuo de cifras de presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular | Presión arterial alta (sistólica mayor o igual a 140 mmHg, o diastólica mayor o igual a 90 mmHg) | 1.- Si 2.-No |

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|-----------------------------------|---|---|--------------------|
| DIABETES MELLITUS | Conjunto de trastornos metabólicos cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica. | Toma sanguínea casual o al azar con cifras mayores o iguales a 200 mg/dl Glucemia en ayuno mayor o = a 126 mg/dl Glucemia mayor o = a 200 mg/dl 2 hrs posterior a la ingesta de 75 g de glucosa. Hb Glucosilada Hb1A1c con cifras mayores o iguales a 6.5% | 1.- Si 2.-No |
| CISTECTOMÍA | Remoción quirúrgica total o parcial de la vejiga urinaria. | Realización de evento quirúrgico. | 1.- Si 2.-No |
| RADIOTERAPIA | Tratamiento del cáncer que se usa a altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores o el riesgo de recurrencia. | Administración de tratamiento con radioterapia | 1.- Si 2.-No |
| QUIMIOTERAPIA | Terapia con diversos fármacos para destruir células cancerígenas y reducir o eliminar el cáncer | Administración de tratamiento de quimioterapia intravenosa con esquema de gemcitabine y agente platinado | 1.- Si 2.-No |
| QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE | Quimioterapia que se da previo a la realización de un tratamiento radical para tratar de disminuir el tamaño tumoral. | Administración de tratamiento de quimioterapia intravenosa con esquema de gemcitabine y agente platinado previo a la cirugía. | 1.- Si 2.-No |
| QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE | Quimioterapia que se da posterior a la realización de un tratamiento radical para disminuir el riesgo de recurrencia. | Administración de tratamiento de quimioterapia intravenosa con esquema de gemcitabine y agente platinado posterior a la realización de cistectomía | 1.- Si 2.-No |

Variables de respuesta:

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala de medición |
|--------------------------------------|--|--|---|
| SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN | Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento adyuvante hasta la progresión de la enfermedad | Tiempo en meses que contribuyen las pacientes con sobrevida libre de progresión | Meses |
| TASAS DE RESPUESTA | Disminución en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento | Evaluación por imagen mediante tomografía axial computarizada realizada a los 4 meses a partir de la primera dosificación para evaluar respuesta tumoral de acuerdo a RECIST 1.1 | 1.- Completa: desaparición de todas las lesiones medibles. 2.-Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles. 3.-Estable: sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones no se puede clasificar como respuesta completa o parcial. 4.-Progresión: incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones o aparición de nuevas. |

Variables de toxicidad:

| | | | |
|------------------------|--|---|----------------------|
| ANEMIA | Afección en la que la sangre no cuenta con suficientes glóbulos rojos sanos. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) ⁽²⁷⁾ | G1, G2, G3 (anexo 3) |
| TROMBOCITOPENIA | Desorden caracterizado por la disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo con niveles por debajo de 150,000/mm ³ | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1, G2, G3 (anexo 3) |

| | | | |
|------------------------------|---|---|-------------------|
| NEUTROPENIA | Recuento bajo anormal de neutrófilos. Puede ser ocasionada por enfermedades que dañan médula ósea. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1 a G5 (anexo 3) |
| NAUSEA | Trastorno caracterizado por una sensación de mareo y / o la necesidad de vomitar | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1 a G5 (anexo 3) |
| VOMITO | Trastorno caracterizado por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1 a G5 (anexo 3) |
| DIARREA | Movimientos intestinales acuosos que pueden producirse frecuente y urgentemente. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1 a G5 (anexo 3) |
| FATIGA | Sensación de cansancio extremo, agotamiento o debilidad. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1 a G5 (anexo 3) |
| TOXICIDAD RENAL | Hallazgo basado en resultado de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de creatinina y azoados en una muestra de sangre. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1 a G5 (anexo 3) |
| NEUROPATIA PERIFÉRICA | Ocasionada por daño neurológico, como lo es la presencia de debilidad, entumecimiento y dolor, generalmente en manos y pies. | Se empleará la escala de criterios de terminología común para efectos adversos v4.0 (CTCAE) | G1 a G5 (anexo 3) |

Procedimientos:

Se cuenta con una base de datos con el registro de pacientes que acuden a la consulta externa o que se encuentran hospitalizados y que reciben tratamiento con quimioterapia por parte del servicio de Oncología Médica; se revisarán los expedientes (físicos y/o electrónicos) que cumplan con los criterios de inclusión, se recopilará la información en una base de datos y se realizará el análisis estadístico.

Únicamente se considerará a pacientes con enfermedad metastásica, ya sea diagnosticada desde el inicio de la enfermedad o pacientes que presentaron un periodo libre de enfermedad y posteriormente metástasis a distancia.

Se analizarán por separado ambos grupos, ya que por etapa clínica inicial el pronóstico puede ser distinto en ambos grupos, así como el tratamiento previo recibido como cirugía o radioterapia con intención curativa o paliativa.

Para el análisis de toxicidad se incluirá a los pacientes que hayan recibido por lo menos un ciclo de quimioterapia y cuenten con las toxicidades reportadas en el expediente clínico. Éstas serán medidas de acuerdo a los criterios de CTCAE que van de 1 a 5, donde 1 y 2 son toxicidades leves que pueden ser incluso asintomáticas y pueden no estar reportada en el expediente clínico, por lo cual solo se medirán toxicidades 3 y 4, que son las que producen síntomas en el paciente o son detectadas en exámenes de laboratorio y que son meritorias de ajuste de dosis o suspensión de tratamiento y las grado 5 que en todos los casos representan muerte por toxicidad.

La tasa de respuesta será valorada por estudios de tomografía utilizando los criterios de RECIST 1.1 (Anexo 4) para determinar si hay respuesta completa, enfermedad estable, respuesta parcial o progresión al tratamiento.

Análisis estadístico:

Se realizará con el programa IBM SPSS, versión 21 para Windows. La técnica para la recolección de los datos será la revisión directa del expediente clínico por parte de los investigadores. Se diseñará una hoja de recolección de datos en la cual se consignarán de manera sistémica y estructurada las variables consideradas de interés para el estudio.

Datos cualitativos: Se describirán usando frecuencias simples y porcentajes.

Datos cuantitativos: Se presentarán en medianas, rangos, medias y desviación estándar.

Consideraciones éticas:

El presente estudio se rige bajo los acuerdos y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado, así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como un estudio sin riesgo. Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el comité de ética estará informado del mismo.

Riesgo:

Se trata de un estudio retrospectivo, en el cual la información se obtendrá del expediente clínico, no habrá contacto con el paciente y no se realizará ninguna maniobra ni procedimiento en los pacientes incluidos, por lo cual no se requiere de consentimiento informado.

Para guardar la confidencialidad de la información, se asignará un número identificador a cada expediente y la relación de los identificadores con los nombres será resguardada por el investigador. En ningún momento se dará a conocer datos personales a terceros.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ LOCAL DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a 1 julio 2019

Yo Ana Elena Martín Aguilar investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. Pendiente folio

Titulado: **Tasa de respuesta con quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga metastásico tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional SXXI**

que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente



(firma y nombre del Investigador/a)

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO
FUNCIONES COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Ana Elena Martin Aguilar, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio **Tasa de respuesta con quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga metastásico tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional SXXI.** y cuyo(a) investigador(a) responsable es Ana Elena Martin Aguilar

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Ana Elena Martin Aguilar
(Nombre)



(Firma)

1 julio 2019
(Fecha)

1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"

Recursos:

Humanos

Asesor clínico:

Dra. Ana Elena Martin Aguilar. Médico Adscrito de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Presenta:

Dra. Alicia Gutiérrez Mata. Residente de último año de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

No requiere financiamiento económico por parte del Instituto u otra dependencia.

Físicos:

Expediente clínico físico o electrónico, Sistema de cómputo con acceso al Sistema Electrónico de consulta del expediente clínico del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

| | |
|-----------------------------------|---|
| Elaboración del protocolo: | Mayo y junio 2019 |
| Solicitud de evaluación por CLIS: | Julio-agosto de 2019 |
| Recolección de datos: | Septiembre –diciembre de 2019 posterior a aprobación del protocolo |
| Análisis de datos: | Enero y febrero de 2020 |
| Reporte final del protocolo: | Marzo de 2020 |

RESULTADOS:

Características de los pacientes.

Se analizaron 66 expedientes de pacientes con cáncer de vejiga metastásico o recurrente que fueron tratados entre enero de 2014 y enero de 2019 en el servicio de oncología médica. En la **Tabla 1** se describen las características clínico-patológicas.

La mayoría de los pacientes, 86.4% fueron de sexo masculino y el 13.6% fueron mujeres, con una edad media de presentación de 65 años (rango de 46 a 90 años); relacionándose como factor de riesgo investigado en un 59.1% el tabaquismo positivo, el 21.2% no relacionado al mismo y un 18.2% con factor desconocido.

Se encontró como síntoma más importante la hematuria en un 68.2%, y en 18.2% de los casos se presentó con retención aguda de orina y hematuria.

La histología evaluada fue de carcinoma urotelial, siendo el 97% de alto grado de diferenciación y sólo el 3% de bajo grado.

Se presentó un 65.2% en enfermedad metastásica y el 34.8% como recurrencia de la enfermedad, siendo la etapa clínica más prevalente en 16.7% el estadio clínico II, y en 6.1% el estadio clínico I y III.

Tabla 1. Características de los 66 pacientes con Cáncer de vejiga recurrente o metastásico de Enero de 2014 a Diciembre de 2019.

| Característica | No. | (%) |
|--------------------------------------|--------------|------|
| Sexo | | |
| Masculino | 57 | 86.4 |
| Femenino | 9 | 13.6 |
| Edad | | |
| Media \pm DE | 65 \pm 8.8 | - |
| Rango | (86 – 90) | |
| Tabaquismo | | |
| Si | 39 | 59.1 |
| No | 14 | 21.2 |
| Desconocido | 13 | 19.6 |
| Histología | | |
| Carcinoma urotelial | 66 | 100 |
| Grado de diferenciación | | |
| Alto grado | 64 | 97 |
| Bajo grado | 2 | 3 |
| Etapa clínica | | |
| I | 4 | 6.1 |
| II | 11 | 16.7 |
| III | 4 | 6.1 |
| IV | 43 | 65.2 |
| Desconocido | 4 | 6.1 |
| Síntomas | | |
| Hematuria | 45 | 68.2 |
| Retención aguda de orina y hematuria | 12 | 18.2 |
| Desconocido | 9 | 13.4 |
| DE, Desviación Estándar | | |

Localización de las metástasis.

En la **Tabla 2** se describen los sitios de metástasis en la enfermedad recurrente, con mayor frecuencia, se presentó la enfermedad ganglionar en 27.3%, seguida de afección a distancia a nivel pulmonar en 25.8%, ósea 7.6% y hepático en 7.6%; en pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, el sitio más importante de afección fue locorregional en 45.5%, seguido de afección a distancia, siendo la más frecuente a nivel pulmonar 31.8%, ósea 15.2% y hepático en 13.6%.

| Tabla 2. Localización de sitios de metástasis en 66 pacientes con cáncer de vejiga con enfermedad metastásica o recurrente | | |
|---|------------|------------|
| Localización de metástasis | No. | (%) |
| Sitios de metástasis en recurrencia: | | |
| Ganglionar | 18 | 27.3 |
| Pulmón | 17 | 25.8 |
| Hueso | 5 | 7.6 |
| Hígado | 4 | 6.1 |
| Tejidos blandos | 2 | 3 |
| Recto | 1 | 1.5 |
| Sistema nervioso central | 1 | 1.5 |
| Sitio de metástasis en enfermedad metastásica: | | |
| Ganglionar | 30 | 45.5 |
| Pulmón | 21 | 31.8 |
| Hueso | 10 | 15.2 |
| Hígado | 9 | 13.6 |
| Tejidos blandos | 4 | 6.1 |

Tratamiento de primera línea

Los pacientes que recibieron tratamiento paliativo fueron 57, que corresponde al 86.3% y por pobre estado funcional no se administró tratamiento paliativo en el 13.6%. El tratamiento que se otorgó en primera línea con mayor frecuencia fue gemcitabine/carboplatino (30.3%), seguido de carboplatino (21.2%), gemcitabine/cisplatino (21.2%) y docetaxel (13.6%). **(Tabla 3).**

| Tabla 3. Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de vejiga con enfermedad metastásica o recurrente | | |
|--|------------|------------|
| Tratamiento de primera línea | No. | (%) |
| Gemcitabine/Carboplatino | 20 | 30.3 |
| Carboplatino | 14 | 21.2 |
| Gemcitabine/Cisplatino | 14 | 21.2 |
| Docetaxel | 9 | 13.6 |
| No recibieron tratamiento | 9 | 13.6 |

Tasa de respuesta

Tasa de respuesta objetiva

Veinticinco pacientes presentaron respuesta objetiva al tratamiento con quimioterapia (43.8%), de los cuales, 5 pacientes (8.7%) tuvieron respuesta completa y 20 pacientes (35.1%), respuesta parcial. Se observó enfermedad estable en 12 pacientes (21.1%) y 7 pacientes (12.2%) presentaron progresión de la enfermedad. De los 13 pacientes restantes, no se logró evaluar la respuesta (22.8%). (Tabla 4).

| Tabla 4. Tasas de Respuesta a Quimioterapia de 57 Pacientes con Cáncer de Vejiga Metastásico o Recurrente. | | |
|---|------------|------------|
| Tipo de Respuesta | No. | (%) |
| Respuesta Completa | 5 | 8.7 |
| Respuesta Parcial | 20 | 35.1 |
| Respuesta Global | 25 | 43.8 |
| Progresión | 7 | 12.2 |
| Enfermedad estable | 12 | 21.1 |
| Desconocido | 13 | 22.8 |

Tasas de Respuesta de acuerdo a esquema

Se analizaron las tasas de respuesta por cada esquema de tratamiento de los 57 pacientes que recibieron quimioterapia. Los resultados se resumen en la **Tabla 5**.

El esquema de tratamiento de primera línea que otorgó mayor tasa de respuesta fue gemcitabine/cisplatino, con un 57.1% (8 pacientes); de los cuales, tres pacientes (21.4%) tuvieron respuesta completa y 5 (35.7%), respuesta parcial. Dos (14.2%) presentaron enfermedad estable. La tasa de control de la enfermedad (tasa de respuesta + enfermedad estable) fue del 71.3%. Dos pacientes (14.2%) progresaron y la respuesta no fue evaluable en dos casos (14.2%).

La combinación de gemcitabine/carboplatino, presentó una tasa de respuesta del 40% (8 pacientes); 2 pacientes (10%) con respuesta completa y 6 (30%) con respuesta parcial. Cinco pacientes mantuvieron enfermedad estable (25%) La tasa de control de la enfermedad fue del 65%. Dos pacientes presentaron progresión de la enfermedad (10%) y no se evaluaron 5 casos (25%).

La monoterapia con carboplatino, presentó tasas de respuesta del 50% (7 pacientes), siendo todas de respuestas parciales; dos tuvieron enfermedad estable (14.2%) y sumaron un control de la enfermedad del 64.2%. Ningún paciente progresó al tratamiento y la respuesta no fue evaluada en 5 pacientes (35.7%).

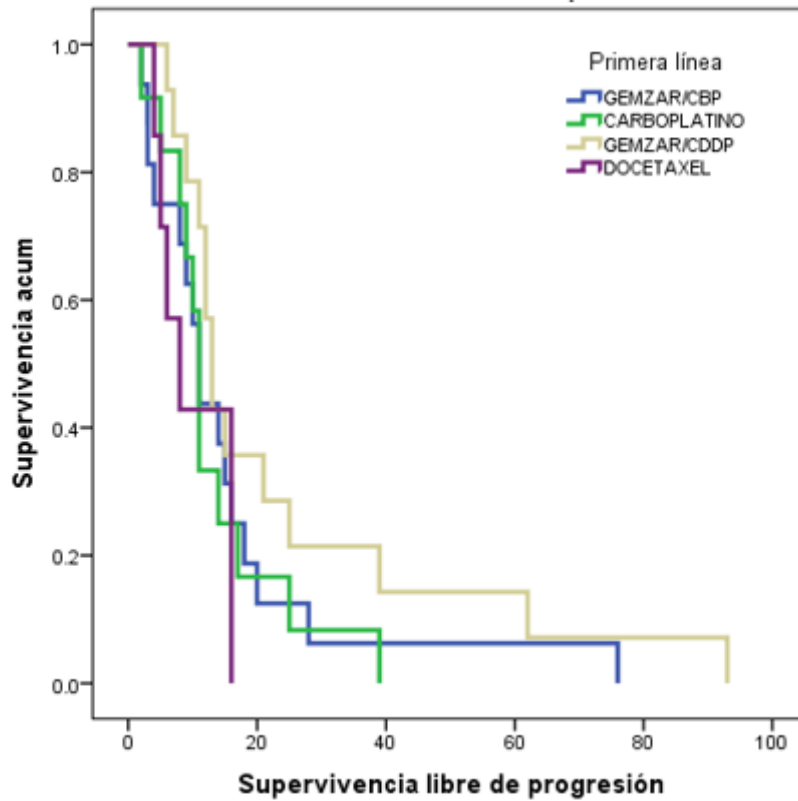
El tratamiento con docetaxel, presentó tasas de respuesta del 22.2% por 2 pacientes con respuesta parcial. La enfermedad estable se registró en 3 pacientes (33.3%), con una tasa de control de la enfermedad del 55.5%. El 33.3% de los pacientes que recibieron docetaxel progresaron y no se evaluó la respuesta en un paciente (11.1%).

Tabla 5. Tasas de Respuesta de acuerdo a Esquema de Quimioterapia de 57 Pacientes con Cáncer de Vejiga Metastásico o Recurrente

| Respuesta | Gemcitabine + Carboplatino N (%) | Carboplatino N (%) | Gemcitabine + Cisplatino N (%) | Docetaxel N (%) | Total N = 57 |
|--|---|-------------------------------|---|----------------------------|-------------------------|
| Tasa de respuesta (TR) | 8 (40) | 7 (50) | 8 (57.1) | 2 (22.2) | 25 (43.8) |
| Respuesta completa (RC) | 2 (10) | 0 (0) | 3 (21.4) | 0 (0) | 5 (8.7) |
| Respuesta parcial (RP) | 6 (30) | 7 (50) | 5 (35.7) | 2 (22.2) | 20 (35.1) |
| Enfermedad estable (EE) | 5 (25) | 2 (14.2) | 2 (14.2) | 3 (33.3) | 12 (21.1) |
| Control de a enfermedad (TR + EE) | 13 (65) | 9 (64.2) | 10 (71.3) | 5 (55.5) | 37 (64.9) |
| Progresión | 2 (10) | 0 (0) | 2 (14.2) | 3 (33.3) | 7 (12.2) |
| No evaluable | 5 (25) | 5 (35.7) | 2 (14.2) | 1 (11.1) | 13 (22.8) |
| Total | 20 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 9 (100) | 57 (100) |

Sobrevida Libre de Progresión

La mayor supervivencia libre de progresión se observó con gemcitabine/cisplatino, con 24.1 meses, seguido de gemcitabine/carboplatino con 15.5 meses, carboplatino de 13.5 meses y docetaxel 10.1 meses; como se observa en la **Gráfica 1**.



Gráfica 1: Supervivencia libre de progresión

Toxicidad

La frecuencia de las toxicidades se presenta en el **Gráfico 2**. La toxicidad grado 3 – 4, más frecuente fue hematológica; con trombocitopenia en trece pacientes (19.7%), neutropenia y anemia con 8 pacientes cada una (12.1%). La toxicidad no hematológica con mayor frecuencia fue náusea en catorce pacientes (21.2%) y vómito en dos pacientes (3%).

El esquema asociado a mayor toxicidad fue el gemcitabine/carboplatino, siendo afección hematológica con trombocitopenia en siete pacientes (53.8%), seguido de neutropenia con cuatro pacientes (50%). La toxicidad grado 3 – 4 no hematológica más reportada fue náusea, en tres pacientes (21.4%).

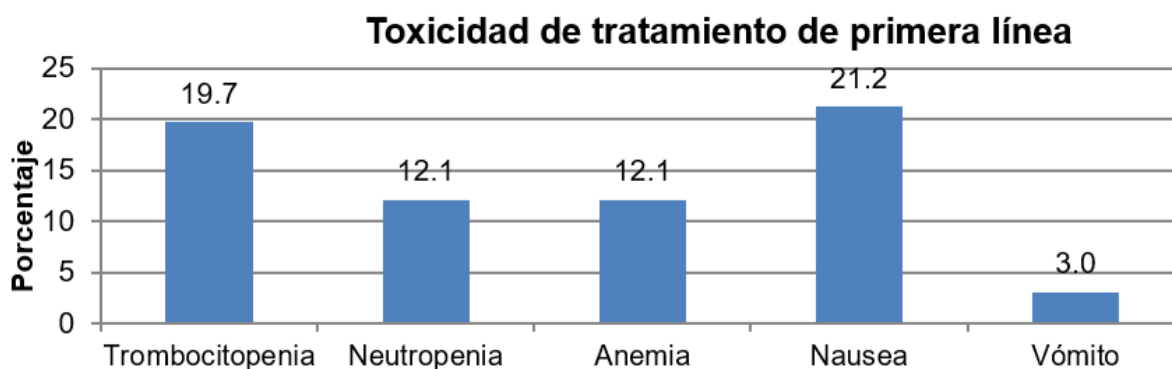


Gráfico 2. Toxicidad de tratamiento de primera línea

El esquema de gemcitabine/cisplatino, presentó dos pacientes (25%) con neutropenia, tres (23.1%) con trombocitopenia y uno (12.5%) con anemia; tres pacientes (21.4%) reportaron náusea.

La toxicidad más frecuente con carboplatino monodroga fue náusea en seis pacientes (42.9%); tres pacientes (37.5%) tuvieron anemia. **Tabla 6.**

| Primera línea | Toxicidad de tratamiento de primera línea | | | | | |
|---------------|---|-------------|--------|--------|--------|-------|
| | Trombocitopenia | Neutropenia | Anemia | Nausea | Vómito | Total |
| GEMZAR/CBP | 7 | 4 | 3 | 3 | 0 | 17 |
| | 53.8% | 50.0% | 37.5% | 21.4% | 0.0% | 37.8% |
| Carboplatino | 3 | 0 | 3 | 6 | 1 | 13 |
| | 23.1% | 0.0% | 37.5% | 42.9% | 50.0% | 28.9% |
| GEMZAR/CDDP | 3 | 2 | 1 | 3 | 0 | 9 |
| | 23.1% | 25.0% | 12.5% | 21.4% | 0.0% | 20.0% |
| DOCETAXEL | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 6 |
| | 0.0% | 25.0% | 12.5% | 14.3% | 50.0% | 13.3% |
| Total | 13 | 8 | 8 | 14 | 2 | 45 |
| | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Tabla 6: Comparación de tratamiento y toxicidad grado 3 – 4 a tratamiento de primera línea.

DISCUSIÓN

El estudio trata de un análisis retrospectivo de la experiencia de cinco años en el tratamiento de los pacientes con cáncer de vejiga.

El objetivo primario del estudio fue determinar la tasa de respuesta a tratamiento de quimioterapia en primera línea en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente de cáncer de vejiga y como objetivo secundario fue determinar la supervivencia libre de progresión y la toxicidad de acuerdo al esquema.

En el análisis de acuerdo a la tasa de respuesta, el agente platinado más eficaz en combinación con gemcitabine fue el cisplatino, que demostró tasas de respuesta global del 57.1% comparado con la combinación con carboplatino del 40% y tasas de control de la enfermedad del 71.3% versus el 65%.

En comparación con la literatura, según el estudio de Von der Maase del 2005; el esquema de gemcitabine/cisplatino, presentó tasas de respuesta del 49% con 12% de respuestas completas, comparada con nuestros resultados de 57.1% global y 21.4% de respuestas completas.

Según el estudio de Santis del 2012, el esquema de gemcitabine/carboplatino, presenta tasas de respuesta del 36%, siendo sólo el 3% de respuestas completas; comparado con nuestros resultados, donde encontramos tasas de respuestas del 40% y el 10% de respuestas completas.

De acuerdo a la supervivencia libre de progresión, presentó mayor beneficio el esquema de gemcitabine/cisplatino con 24.1 meses, comparado con gemcitabine/carboplatino de 15.5 meses y con tratamiento monodroga con carboplatino de 13.5 meses; se considera que tuvimos un mayor beneficio en la supervivencia libre de progresión que lo reportado en la literatura de 6 a 8 meses.

En cuanto a la toxicidad, el esquema de gemcitabine/carboplatino, se asoció a mayor toxicidad hematológica como trombocitopenia del 53.8% y neutropenia del 50%; comparado con gemcitabine/cisplatino, del 23 y 25% respectivamente.

La toxicidad fue menor con esquema de gemcitabine/cisplatino; sin embargo, debido al estado funcional de nuestros es un esquema menos utilizado.

Se considera que obtuvimos resultados equiparables a los reportados en la literatura, siendo la toxicidad hematológica la más importante con eventos de neutropenia del 50% y trombocitopenia del 48%.

CONCLUSIÓN

La mayor tasa de respuesta al tratamiento con quimioterapia en primera línea para pacientes con cáncer de vejiga recurrente o metastásico es con esquemas platinados en combinación con gemcitabine. El esquema más eficaz fue la combinación de gemcitabine con cisplatino. Se debe seleccionar adecuadamente a cada paciente para otorgar el esquema más seguro y efectivo.

ANEXOS

Anexo 1. TNM

| | |
|------------------------------------|--|
| Tumor primario (T) | |
| Categoría T | Criterios de T |
| Tx | Tumor primario no puede ser evaluado |
| T0 | No hay evidencia de tumor primario |
| Ta | Carcinoma papilar no invasivo |
| Tis | Carcinoma urotelial in situ: "tumor plano" |
| T1 | Invasión a lamina propia |
| T2 | Invasión a muscular propia |
| pT2a | Invasión muscular propia (parte interna) |
| pT2b | Invasión muscular propia (mitad exterior) |
| T3 | Invasión tejidos blandos perivesicales |
| pT3a | Microscópicamente |
| pT3b | Macroscópicamente (masa extravesical) |
| T4 | Extravesical |
| T4a | Invasión estroma prostático, vesículas seminales, útero, vagina. |
| T4b | Invasión pared pélvica, pared abdominal |
| Ganglios linfáticos regionales (N) | |
| Categoría N | Criterios N |
| Nx | Ganglios no pueden ser evaluados |
| N0 | Sin metástasis |
| N1 | Metástasis a ganglios regionales únicos en pelvis verdadera (perivesical, obturador, iliaco interno y externo o sacro) |
| N2 | Metástasis a ganglios regionales múltiples en pelvis verdadera |
| N3 | Metástasis a ganglios linfáticos ilíacos comunes |
| Metástasis a distancia (M) | |
| M0 | Sin metástasis |
| M1 | Metástasis a distancia |
| M1a | Metástasis linfática a ganglios linfáticos más allá de ilíacos comunes |
| M1b | Metástasis a distancia no linfática |

| Grupo de etapa pronóstica | | | |
|---------------------------|-------------|----------|-------|
| Cuando T | Cuando N | Cuando M | Etapa |
| Ta | N0 | M0 | 0a |
| Tis | N0 | M0 | 0 is |
| T1 | N0 | M0 | I |
| T2 | N0 | M0 | II |
| T2b | N0 | M0 | II |
| T3a, T3b, T4a | N0 | M0 | IIIA |
| T1-T4a | N1 | M0 | IIIA |
| T1-T4a | N2, N3 | M0 | IIIB |
| T4b | Cualquier N | M0 | IVA |
| Cualquier T | Cualquier N | M1a | IVA |
| Cualquier T | Cualquier N | M1b | IVB |

Anexo 2.

Escala de Karnofsky para valoración de la capacidad funcional.

| % | Estado físico |
|-----|---|
| 100 | Normal, sin quejas, sin indicio de enfermedad |
| 90 | Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad. |
| 80 | Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad. |
| 70 | Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo. |
| 60 | Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo. |
| 50 | Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día. |
| 40 | Inválido, incapacitado, necesita de cuidados y atención especiales. Encamado más del 50% del día. |
| 30 | Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo. |
| 20 | Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo. |
| 10 | Moribundo |
| 0 | Fallecido |

Equivalente de escalas de estado funcional

| Estado físico | ECOG (escala) | Karnofsky (Escala en %) |
|---|------------------|----------------------------|
| Asintomático y actividad normal (OMS: actividad normal sin restricciones) | 0 | 90-100 |
| Sintomático, pero ambulatorio (OMS: restricción para la actividad física intensa) | 1 | 70-80 |
| Sintomático, levantado durante más del 50% de las horas de vigilia (OMS: capaz de cuidar de sí mismo, pero no trabajar) | 2 | 50-60 |
| Sintomático, sentado o en cama más del 50% del día (OMS: capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones) | 3 | 30-40 |
| Encamado o confinado a una silla (OMS: totalmente dependiente e incapaz de cuidar de sí mismo) | 4 | 10-20 |
| Muerte | 5 | 0 |

ANEXO 3. Grado de toxicidad ⁽²⁷⁾

Toxicidad Gastrointestinal

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------|--|--|---|--|
| Diarrea | Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con el basal | Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV < 24 hrs; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal; no interfiere con actividades de la vida diaria | Aumento de > 7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma; interfiere con actividades de la vida diaria | Que pone en peligro la vida (choque) |
| Náusea | Pérdida del apetito, sin alterar en hábito alimenticio | Disminución de ingesta de alimento, sin pérdida ponderal, deshidratación o malnutrición | Ingesta inadecuada calórica o de fluidos, pérdida ponderal. Indicación hospitalización para nutrición por sonda o NPT | |
| Vómito | 1-2 episodios separados de 5 minutos en 24 horas | 3 -5 episodios separados de 5 min en 24 horas | >6 episodios, separados de 5 min en 24 horas, indicación de hospitalización. | Consecuencias para vida, intervención urgente. |

(Toxicidad 5 es igual a muerte.)

Toxicidad Hematológica

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Hemoglobina | <LIN – 10.0 g/dL | 8.0 - < 10.0 g/dL | < 8.0 g/dL | Pone en riesgo la vida |
| Leucocitos Totales | <LIN -3000/mm ³ | 2000 – <3000/mm ³ | 1000 - <2000mm ³ | <1000mm ³ |
| Neutrófilos | 1500 - <2000/mm ³ | 1000 - <1500/mm ³ | 500 - <1000/mm ³ | <500/mm ³ |
| Plaquetas | <LIN – 75,000/mm ³ | 50,000 – <75,000/mm ³ | 10,000- <50,000/mm ³ | <10,000/mm ³ |

(Toxicidad 5 es igual a muerte.)

Fatiga

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 |
|----------------|--------------------------------|--|--|
| Fatiga | La fatiga remite con el reposo | La fatiga no remite con el reposo, limita actividades de la vida cotidiana | La fatiga no remite con el reposo, limita las actividades se autocuidado |

Toxicidad renal

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------|---|--------------------------------------|--|--|
| Creatinina | >1-1.5 x basal; > ULN- 1.5 x ULN | >1.5- 3x basal; > 1.5-3.0 x ULN | >3 basal; >3 a 6 x ULN | >6 x ULN |
| Lesión renal aguda | Creatinina aumenta > 0.3mg/dl; creatinina 1.5 – 2 x basal | Creatinina 2-3 veces el valor normal | >3 veces valor basal o >4 mg/dl; indicación de hospitalización | Consecuencias que amenazan la vida; diálisis peritoneal. |

(Toxicidad 5 es igual a muerte.)

Neuropatía periférica sensitiva

| Evento Adverso | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------------|---|---|--|---|
| Neuropatía periférica sensitiva | Asintomático. Pérdida de reflejo tendón o parestesias | Síntomas moderados, limitación instrumental | Síntomas severos; limitación calidad de vida | Consecuencias que amenazan la vida, intervención urgente. |

(Toxicidad 5 es igual a muerte.)

Anexo 4.

Criterios RECIST 1.1

| Tipo | Descripción |
|----------------------------------|--|
| Respuesta completa (RC) | Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos. |
| Respuesta parcia (RP) | Igual o mayor del 30% de la suma de los diámetros máximos. |
| Enfermedad estable (EE) | No respuesta parcial ni progresión. |
| Progresión de la enfermedad (PE) | Mayor o igual al 20% de incremento de la suma de los diámetros y mayor de 5 mm de incremento absoluto en la suma de los diámetros. |

Bibliografía:

1. M. Cumberbatch, I. Jubberm P. Black y cols, Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *European Urology* 74(2018) 784-795.
2. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
3. J. Bellmunt, A. Orsola, J. Leow, T. Wiegel, M. De Santis et al. Bladder cáncer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii40-iii48, 2014
4. Bray, F., Fetlay, J., et. al. *Ca Cancer J Clin* 2018. Globocan Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers.
5. Martínez Sánchez YL y cols, Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social *Cir* 2013;81:508-516
6. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogénesis; a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016;70:458-66.
7. Westhoff E, Maria de Oliveira-Neumayer J Aben KK, Vrieling A, Kiemeneij KA, Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: New evidence and a literatura overview. *Eur J Cancer* 2016;60:136-45.
8. Masaoka H, Matsuo K, Sawada N, et al. Alcohol consumption and bladder cancer risk with or without the flushing response: the Japan Public Health Center-based Prospective Study, *Int J Cancer* 2017;141:2480-8.
9. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking wáter and urinary tract cancer: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environ Healt* 2014;13:44.
10. The Cancer Genome Atlas Research Network *Nature* 507, 315-322 (2014)
11. Kamat, AM; Han, NH; Eftathiou, JA, Lerner, SP, et al; Bladder cancer. *The Lancet*, 2016;30512-8.

12. Sanli, O; Dobruch, J; Knowles, MA; Burger, M; Bladder cancer; Nature Reviews Disease Primer 3, 17022(2017).
13. Bladder Cancer NCCN Guidelines Version 1. 2019
14. Herr, HW; Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management? Urology 1996;47(3):324.
15. Cumberbatch MGK, Foerster B, CattoJWF et al; Repeat Transurethral resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: a Systematic Review. Eur Urol. 2018 jun;73 88):925-933.
16. Galsky, MD, Hahn, NM; Defining "cisplatin ineligible" patients with metastatic bladder cancer. Journal of Clinical Oncology 29, no.7 suppl, 2016; 238-238.
17. Grossman, HB; Natale, RB, Tangen, CM, et al; Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer; N Engl J Med 2003; 349:859-866.
18. Stemberg CN; de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urotelial tract tumours. Eur J Cancer 2006;42:50-54.
19. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) met-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48:202-205.
20. Lehmann, J; Franzaring L, et al; Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer; BJU Int 2006; 97(1);42-7.
21. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration; Eur Urol 2005 Aug; 48(2):189-199.
22. Leow JJ; Martin-Doyle W; Rajagopal PS, et al; Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials; Eur Urol 2014 Jul;66(1):42-54.
23. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for

Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg* 2017:e17459.

24. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1921-1927,
25. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-4608.
26. Pritchard ER, Waddell JA, Solimando DA et al. Gemcitabine and Carboplatin (Renally Dosed) Regimen for Bladder Cancer. *Hosp Pharm* 2015 feb; 50 (2):103-107.
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. 2014.